ITEM 318 : LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) = prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'infiltration médullaire, sanguine et ganglionnaire par des lymphocytes matures de petite taille à chromatine mûre et dense de **phénotype B.**
- Famille des lymphomes selon la classification de l'OMS.
- Le plus fréquent des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.
- Dans 90 % des cas après 50 ans, âge médian = 72 ans, prédominance masculine (2/1), **ne touche pas l'enfant.**
- **Diagnostic simple** = hyperlymphocytose sanguine persistante + immunophénotypage des lymphocytes (CD5 et CD23 +).
- Évolution variable : **environ 1/3 des patients n'auront jamais besoin de traitement.**
- Jamais de guérison définitive.
- Progrès thérapeutiques : thérapies ciblées transforment le pronostic de la maladie et permettent de traiter des patients âgés avec des comorbidités.

DIAGNOSTIC

C

- **Asymptomatique (> 80 % cas) :** découverte fortuite sur une NFS d'une hyperlymphocytose.
- **Syndrome tumoral** (inconstant) :
. **Polyadénopathies superficielles** : symétriques, non compressives, fermes et indolores, atteignant d'emblée toutes les aires ganglionnaires !! Une adénopathie indurée asymétrique ou d'augmentation rapide doit faire évoquer un Richter.
. **Splénomégalie** (rarement isolée), plus rarement **hépatomégalie.**
→ *Schéma avec dimensions des ADP/splénomégalie pour suivre l'évolution.*
- Plus rare : . **Complication infectieuse** révélatrice : **zona, pneumopathie récidivante…**
. **Cytopénie auto-immune** : **syndrome anémique (AHAI)** et/ou **hémorragique.**
. **Insuffisance médullaire.**
- **Signes généraux en cas de LLC progressive** : fatigue, anorexie, perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre (signes à systématiquement recherchés = **critères de mise en route du traitement**).

Bio

NFS

- **Hyper-lymphocytose > 5 G/L**, parfois très élevée (> 100 G/L), **persistante plusieurs semaines.**
- **Frottis sanguin** :
. Lymphocytes de morphologie normale, aspect monomorphe, de petite taille avec chromatine mûre et dense et **ombres de Gümprecht** (structure nucléaire éclatée).
. ± Possibles **atypies cellulaires** lymphocytaires (**prolymphocytes**) ne dépassant pas **10 %.**
- **Anémie** (30 % des cas) : **centrale** par insuffisance médullaire ou **hémolytique auto-immune** (AHAI).
- **Thrombopénie** (15 % des cas) : **centrale** par insuffisance médullaire ou **périphérique auto-immune** (PTI).
→ Toute hyperlymphocytose persistante de l'adulte doit faire éliminer un syndrome lymphoprolifératif.

Immuno-phénotypage des lymphocytes sanguins

= Recherche de l'expression d'Ag de surface par **cytométrie de flux** (CMF) sur prélèvement sanguin.
- Affirme la **nature B** (CD19+ et CD20+), la **monotypie** des lymphocytes (1 seule chaîne légère k ou l d'Ig sur le membre) et montre la présence d'Ag **CD5** (habituellement présent sur les lymphocytes T) et **CD23.**
- **Score de Matutes** = score RMH qui varie de 0 à 5 selon expression ou non de divers Ag :
. **4 ou 5** → affirme le diagnostic de **LLC.**
. **3** → possible dans 5 % des LLC → réaliser un complément de cytométrie + cytogénétique.
. **0 à 2** → élimine une LLC : **lymphome non hodgkinien disséminé (LF, LCM, LZM).**
→ L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins avec score Matutes ≥ 4 et hyperlymphocytose B > 5 G/L chronique affirme le diagnostic.

Autres examens à prescrire

- **Bilan biologique** : iono, fonction rénale, bilan hépatique, β2 microglobuline.
- **EPP** : . **Hypogammaglobulinémie +/- profonde** le plus souvent.
. **Pic monoclonal** dans < 10 % des cas : de faible abondance, IgM ou IgG.
- **Bilan d'hémolyse** (haptoglobine, LDH).
- **Test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct)** : recherche Ac anti-érythrocytaire ; test qui peut être positif en l'absence d'hémolyse patente ; ces patients sont plus à risque d'accidents hémolytiques.

PC

- **Myélogramme** : réalisé uniquement en cas de cytopénie mal expliquée (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique.
- **Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM)** = inutile au diagnostic.
- **Étude cytogénétique des lymphocytes** (**caryotype** et **FISH**) sur prélèvement sanguin : facteur pronostique, non nécessaire au diagnostic, à réaliser seulement en cas d'indication de traitement.
- **Imagerie :**
. Aucune imagerie n'est requise au diagnostic, mais souvent réalisé en pratique pour évaluation avant traitement.
. TDM TAP pré-thérapeutique pour évaluer la réponse thérapeutique et éliminer d'autres pathologies passées inaperçues (cancer du rein, colon, poumon…)
. TEP TDM si suspicion de transformation en syndrome de Richter.
- **Cytoponction et/ou biopsie ganglionnaire** : inutile devant une LLC typique, uniquement si suspicion de Richter (AEG, apparition et/ou croissance rapide d'une ADP, augmentation des LDH).

	DD	Cause infectieuse	= Virale (surtout) ou bactérienne : **syndrome mononucléosique, virose, brucellose, coqueluche.** - Contexte évocateur, hyperlymphocytose transitoire et polyclonale.	
		Autre syndrome lympho-prolifératif	Dissémination sanguine d'un lymphome non hodgkinien B	- **Lymphome de la zone manteau** : forme d'emblée agressive, dissémination sanguine dans 1/3 des cas, immunophénotypage CD5+, CD23-, possible RMH 3 → si doute sur lymphome manteau, rechercher surexpression cycline D1 présente dans 95 % des cellules du manteau ou t(11 ;14) au caryotype ou réarrangement CCND1 en FISH. - **Lymphome de la zone marginale** (avec ou sans lymphocytes villeux) : hyperlymphocytose chronique avec splénomégalie. - **Lymphome folliculaire** : fréquent, dissémination sanguine dans 5 % des cas.
			Lympho-prolifération T	Plus rarement : - **Leucémie prolymphocytaire T.** - **Lymphocytose à grands lymphocytes granuleux.**
		Formes particulières	**Lymphocytose B monoclonale (MBL)**	= Phénotype de LLC avec **lymphocytose B < 5 G/L**, sans autre signe de LLC (sans ADP, SMG, anémie ni thrombopénie) : 5 % des sujets sains → LLC débutantes (pré-LLC). - Risque de développer une LLC = **1 à 2 %/an.**
			Lymphome lymphocytique	= **Lymphome B à petites cellules de bas grade**, de phénotype semblable à une LLC : sans hyperlymphocytose, avec **syndrome tumoral** prédominant.
PRONOSTIC	**Classification clinico-biologique de Binet**		= Classification pronostique et thérapeutique (traitement des stades B et C uniquement). 5 aires ganglionnaires : **cervicale, axillaire, inguinale, splénomégalie, hépatomégalie.** - **Stade A** (70-80 %) : **< 3 aires** ganglionnaires cliniquement atteintes. - **Stade B** (< 20 %) : **≥ 3 aires** ganglionnaires cliniquement atteintes. - **Stade C** (< 10 %) : **anémie < 10 g/dL** et/ou **thrombopénie < 100 G/L** (quel que soit le mécanisme : infiltration médullaire ou auto-immun). → L'atteinte bilatérale d'une même aire ganglionnaire compte pour 1 seule aire.	
	Autres marqueurs de mauvais pronostic		- **Temps de doublement de la lymphocytose sanguine** < 12 mois. - Marqueurs de prolifération : **β2-microglobuline sérique élevée, CD38 sur les cellules de LLC.** - **Profil non muté du gène de la chaine lourde d'immunoglobuline** (IGVH). - Présence de certaines anomalies chromosomiques (FISH) : notamment la **del (11q22 .3).** - **Âge et comorbidités** . - **Mutation du gène suppresseur de tumeur TP53** ou délétion(17p) → dysfonction de la protéine p53. = facteur prédictif de mauvaise réponse à la chimiothérapie, à rechercher systématiquement au diagnostic, car si présent indication à thérapie ciblée en première ligne.	
	Évolution		- 50 % des patients stade A n'auront jamais besoin de traitement spécifique et auront une survie comparable à la population générale. - **50 %** des patients stade A évolueront vers un stade B ou C. - Survie médiane < 10 ans aux stades B/C : stade B = **5 ans** et stade C = **2,5 ans.**	
COMPLICATION	**Susceptibilité aux infections**		= **1re cause de décès** : déficit immunitaire par hypogammaglobulinémie, neutropénie et iatrogène. - **Infection bactérienne** : à **germes encapsulés**, notamment à **pneumocoque.** - **Infection virale** : **herpès, zona, réactivation VHB, VHC.** - **Infection opportuniste** : **candidose, aspergillose, pneumocystose.**	
	Insuffisance médullaire		- **Complication infectieuse, anémique** et **hémorragique.** - Traitement : soutien transfusionnel si besoin.	
	Cytopénie auto-immune		- **Anémie hémolytique auto-immune** : souvent à **IgG ± complément.** - **Thrombopénie périphérique auto-immune (PTI).** - **Syndrome d'Evans** = AHAI + PTI. - **Erythroblastopénie auto-immune** (rare) : anémie hémolytique avec réticulocytes effondrés.	
	Syndrome de Richter		= **Lymphome B de haut grade** : 5-10 % des patients, dans les 1res années. - Modification clinique : . **Apparition/augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral.** . **AEG**, aggravation des **signes B** : **amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes.** - Modification biologique : ↗ **LDH**, **hypercalcémie**, **baisse paradoxale de la lymphocytose.** - **Biopsie ganglionnaire souvent guidée par un PET scanner** : affirme le diagnostic. - Transformation de très mauvais pronostic.	
	Cancer 2ndr		- Risque plus élevé de **cancer épithélial**, notamment de **cancer cutané.** → Surveillance hématologique prolongée.	
	→ Aucun risque de transformation en **leucémie aiguë.**			

<table>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td rowspan="4">TTT spécifique</td><td colspan="2">- Indication selon les critères iwCLL :
. Stade A : abstention thérapeutique et suivi → 1/3 des patients ne seront jamais traité.
. Stade B : les patients en stade B d'emblée ou ayant évolué vers un stade B sont traités mais le traitement sera différé si aucun des critères d'évolutivité de la maladie (critères NCI) n'est présent : - symptômes systémiques (au moins un).
- Sd tumoral avec : . SMG > 6 cm de débord sous costal ou progressive.
. ADP > 10 cm de diamètre ou rapidement progressive.
. HMG.
. Hyperlymphocytose avec temps de doublement des lymphocytes < 6 mois.
- Apparition ou aggravation d'une anémie ou d'une thrombocytopénie.
. Stade C : traitement d'emblée.
- Dans les formes très graves (rare) : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</td></tr>
<tr><td>IGHV muté et sujet fit</td><td>- R-FC = rituximab, fludarabine, cyclophosphamide.
EI : très lymphopéniant → risque infectieux.</td></tr>
<tr><td>IGHV muté et sujet âgé OU IGHV non muté</td><td>- Inhibiteur de BTK : ibrutinib (Imbruvica®), EI : trouble cardiaque, infections.
- Ou anti-CD20 obinutuzumab + anti-Bcl2 vénétoclax, EI : Sd de lyse.</td></tr>
<tr><td>Del(17p) ou mutation TP53</td><td>- Inhibiteur de BTK : ibrutinib (Imbruvica®).
- ou anti-CD20 obinutuzumab + anti-Bcl2 vénétoclax.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Bilan pré-thérapeutique</td><td>- Bilan standard : NFS, iono, créatininémie, urée, bilan d'hémolyse, test de Coombs direct, EPP.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Sérologie VIH, VHB et VHC (risque de réactivation).
- Recherche d'anomalies cytogénétiques défavorables.</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Prévention et TTT des infections</td><td>- Vaccin anti-pneumocoque et anti-Haemophilus recommandé au diagnostic + grippe/an.
- Ig polyvalentes en cas d'hypogammaglobulinémie sévère avec infections à répétition : perfusion toutes les 3-4 semaines pour assurer un taux résiduel d'Ig > 5 g/L.
- Contre-indication aux vaccins vivants (fièvre jaune…)</td></tr>
<tr><td>= Lymphopénie T CD4 durable après traitement.
- Prévention des infections opportunistes :
. Pneumocystose : cotrimoxazole (Bactrim®) ou aérosol de pentamidine.
. Réactivation herpétique : valaciclovir (HSV, VZV) mis en place chez les patients avec LLC en cours de traitement.
- Irradiation systématique des produits sanguins chez les patients ayant reçu de la fludarabine (plus utilisé).</td></tr>
<tr><td colspan="2">PEC des cytopénies auto-immunes</td><td>- Corticothérapie ou autre immunosuppresseur (ciclosporine).
- Arrêt de la fludarabine.
- Rituximab voire chimiothérapie + rituximab si cytopénie auto-immune et LLC évolutive.</td></tr>
</table>